

10/541503

Rec'd PCTO 07 JUL 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 septembre 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/073711 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/437, 31/444, 31/706, A61P 27/06, 27/02

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000366

(22) Date de dépôt international :
18 février 2004 (18.02.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/02021 19 février 2003 (19.02.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : EX-
ONHIT THERAPEUTICS SA [FR/FR]; 26, rue Brunel,
F-75017 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
SCHWEIGHOFFER, Fabien [FR/FR]; 38, avenue
Paul Déroulède, F-94300 Vincennes (FR). RESINK,
Annelies [NL/FR]; 48, rue Bobillot, F-75013 Paris (FR).
DESIRE, Laurent [FR/FR]; 70, rue de l'Amiral Mouchez,
F-75014 Paris (FR). ROUQUETTE, Magali [FR/FR]; 6,
rue Rampon, F-75011 Paris (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe. etc.; Becker et Asso-
ciés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 14 avril 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHODS INVOLVING PDE4, COMPOSITIONS, AND THE SCREENING THEREOF, FOR THE TREATMENT
OF DEGENERATIVE OCULAR PATHOLOGIES

(54) Titre : METHODES IMPLIQUANT LA PDE4, COMPOSITIONS ET LEUR CRIBLAGE POUR LE TRAITEMENT DE
PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES OCULAIRES

(57) Abstract: The invention relates to the field of biology, genetics and medicine. In particular, the invention relates to novel meth-
ods for the detection, characterisation and/or treatment (or management) of neurodegenerative pathologies. The invention also relates
to methods for the identification or screening of compounds active in the aforementioned pathologies. The invention further relates
to the compounds, genes, cells, plasmids or compositions which are used to carry out the above-mentioned methods. The invention
is based on the identification of the role of phosphodiesterase 4B, the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) and GABA(A)-type
GABA receptors in neurodegenerative pathologies. In addition, the invention outlines the use of same as therapeutic, diagnostic or
experimental markers or targets for said disorders.

(57) Abrégé : La présente invention concerne le domaine de la biologie, de la génétique et de la médecine. Elle concerne notamment
de nouvelles méthodes pour la détection, la caractérisation et/ou le traitement (ou la prise en charge) de pathologies neurodégéné-
ratives. L'invention concerne également des méthodes pour l'identification ou le criblage de composés actifs dans ces pathologies.
L'invention concerne également les composés, gènes, cellules, plasmides ou compositions utiles pour la mise en oeuvre des méthodes
ci-dessus. L'invention découle notamment de l'identification du rôle de la phosphodiesterase 4B du récepteur périphérique aux ben-
zodiazépines (PBR) et des récepteurs au GABA de type GABA(A) dans les pathologies neurodégénératives et décrit leur utilisation
comme cible ou marqueur thérapeutique, diagnostique ou expérimental de ces désordres.

WO 2004/073711 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

FR2004/000366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61K31/444 A61K31/706 A61P27/02 A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 583 821 A (GEN HOSPITAL CORP) 23 February 1994 (1994-02-23) page 2, line 10 - line 11 page 3, line 36 - line 46 page 6, line 34 - line 40 page 7, line 35 - line 36 page 7, line 50 - line 51 -----	1-6, 8-12,15, 17,18
X Y	WO 00/15222 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23 March 2000 (2000-03-23) page 2, line 29 - page 5, line 8 page 29, line 15 - line 25 page 33, line 11 - page 34, line 5 page 35, line 3 - line 14 example 5 examples CMPDS109,133,185 -----	1-4,6,8, 9 1-4,6,8, 9
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2004

Date of mailing of the international search report

14. 01. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PO 2004/000366

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/177599 A1 (KEMP MARK IAN ET AL) 28 November 2002 (2002-11-28) column 17, paragraph 274 -----	1-4,6,8, 9
X	WO 02/051502 A (BIELEKOVA BIBIANA ; MCFARLAND HENRY F (US); MARTIN ROLAND (US); US GOV) 4 July 2002 (2002-07-04) page 1, line 7 - line 9 page 8, line 12 - line 18 page 9, line 5 - line 32 page 12, line 13 - line 24 page 14, line 14 - line 21 claims 20,22,26,29 -----	1-6,8, 10-12,17
X	WO 95/28926 A (SCHERING AG ; PEREZ H DANIEL (US)) 2 November 1995 (1995-11-02) page 6, line 21 - page 7, line 18 page 13, line 1 - page 14, line 37 page 15, line 26 - line 32 claim 1 -----	1-6,8, 10-12,17
Y	WO 01/49321 A (TOBINICK EDWARD L) 12 July 2001 (2001-07-12) page 7, paragraph 3 page 8, paragraph 4 - page 9, paragraph 2 page 10, paragraph 1 - page 13, paragraph 1 page 18, paragraph 2 - page 19, paragraph 2 page 23, paragraph 3 -----	1-6, 8-14,16, 17
Y	WO 01/58469 A (TEZEL GULGUN ;WAX MARTIN B (US)) 16 August 2001 (2001-08-16) page 4, line 1 - line 5 page 4, line 17 - line 21 page 9, line 19 - line 27 claims 1,6,9,10 -----	1-6, 8-12,15, 16
Y	DATABASE WPI Week 200315 19 December 2002 (2002-12-19), Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-156939 XP002294573 AOTSUKA T. ET AL.: "PDEIV inhibitors" & WO 02/100859 A (GRELAN PHARM CO LTD) 19 December 2002 (2002-12-19) abstract -----	1-6, 8-12, 15-17
E	-& EP 1 403 270 A (GRELAN PHARMACEUTICAL CO) 31 March 2004 (2004-03-31) page 13, line 56 - page 14, line 49 claims 14,16,17 ----- -/--	1-6, 8-12, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000366

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 083 483 A (SCHULZ-KNAPPE PETER ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) column 1, line 9 - line 15 column 2, line 24 - line 44	18
Y	column 3, line 44 - line 57 column 4, line 6 - line 10	1-6,8-17
A	----- US 2002/132826 A1 (DU XUEMEI ET AL) 19 September 2002 (2002-09-19) examples 49-52,62,66 column 32, paragraph 303	1-4,6,8,9
A	----- WO 01/81348 A (BRISTOFL MYERS SQUIBB COMPANY ;MISRA RAJ N (US)) 1 November 2001 (2001-11-01) page 1, line 16 - page 2, line 2 page 12, line 8 - line 28	1-4,6,8,9
A	----- WO 02/098878 A (HESS HANS-JUERGEN ERNST ; MEMORY PHARMACEUTICALS CORP (US); LIU RUIPIN) 12 December 2002 (2002-12-12) page 3, line 21 - line 29 page 47, line 26 - page 48, line 4 page 48, line 21 - page 49, line 11	1,2,8,9
A	----- US 2002/119923 A1 (BENOWITZ LARRY I) 29 August 2002 (2002-08-29) page 1, paragraph 3 - paragraph 6 page 1, paragraph 16 page 2, paragraphs 18,19,26 claims 1,4,5,9,10,12,13	1,2,8,9
A	----- WO 98/53856 A (GEN HOSPITAL CORP) 3 December 1998 (1998-12-03) page 30, line 21 - page 31, line 26 table 4	
P,X	----- WO 03/016563 A (EXONHIT THERAPEUTICS SA ;AIT IKHLEF ALI (FR); RESINK ANNELIES (FR)) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application	18
P,Y	page 5, line 13 - line 14 page 11, line 32 - page 12, line 3 page 12, line 29 - page 13, line 6 page 14, line 19 - page 20, line 39 page 22, line 1 - line 7 page 22, line 22 - line 25 page 23, line 4 - line 7 page 31, line 8 - line 14 page 32, line 14 - line 15 ----- -/--	1-6,8-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000366

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 03/099278 A (LINDER RUDOLF ; KOENEN RUEDIGER (DE); ALTANA PHARMA AG (DE)) 4 December 2003 (2003-12-04) page 1, paragraphs 1,3 page 2, paragraph 6 - page 4, paragraph 1 page 18, paragraph 1 page 19, paragraph 2 claims 1,3,7,8 -----	1-6,8-17
P,Y	WO 2004/011464 A (GREENPHARMA ; JOSEPH BENOIT (FR); BERNARD PHILIPPE (FR); RABOISSON PIE) 5 February 2004 (2004-02-05) page 2, line 10 - line 24 page 3, line 7 - line 11 page 29, line 27 - page 30, line 8 page 39, line 22 - page 40, line 30 page 41, line 22 - line 26 example 8 -----	1-6, 8-13,17
P,A	WO 03/045949 A (WARD ROBERT WILLIAM ;HAIGH DAVID (GB); LIDDLE JOHN (GB); HICKEY DE) 5 June 2003 (2003-06-05) page 5, line 12 - page 6, line 20 page 10, line 12 - line 16 -----	1-6,8,9
T	WO 2004/024085 A (ALCON MFG LTD ; KAPIN MICHAEL A (US); BINGAMAN DAVID P (US); GAMACHE D) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, paragraph 3 - paragraph 6 page 3, line 26 - line 35 page 4, line 26 - page 6, line 3 -----	1,2,8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

/FR2004/000366

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6, 10-18 (in full), 8-9 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-6 (in full), 8-9 (in part), 10-18 (in full)

Use of a compound that inhibits PDE4 belonging to the family of pyrazolopyridines, preferably etazolate, for preparing a pharmaceutical composition for treating ocular neurodegenerative diseases.

2. Claims 7 (in full), 8-9 (in part)

Use of a compound that inhibits PDE4, characterised in that the compound is an antisense nucleic acid capable of inhibiting PDE4B gene transcription or the translation of the corresponding messenger, for preparing a pharmaceutical composition for increasing the survival rate in patients suffering from ocular neurodegenerative diseases.

3. Claim 20 (in part)

Method of selecting, identifying or characterising active compounds in pathologies associated with excitotoxicity or neural stress, in particular ocular neurodegenerative pathologies, involving bringing into contact test compounds with the PDE4B (particularly a variant depleted of the non-coding 3' domain) or with a cell that expresses PDE4B and the revealing of compounds that are linked to that protein or which inhibit the expression or activity of that protein.

4. Claims 19 (in full), 20 (in part)

Method for detecting excitotoxicity or neural stress in a patient, involving measuring *in vitro* the expression of AKAP1 and/or GABA(A)RAPL1 in a sample taken from the patient, or detecting the presence of a mutated form of the RNA of AKAP1 and/or GABA(A)RAPL1 in said sample.

Method of selecting, identifying or characterising active compounds in pathologies associated with excitotoxicity or neural stress, in particular ocular neurodegenerative pathologies, involving bringing into contact test compounds with the AKAP1 and/or GABA(A)RAPL1 or with a cell that expresses AKAP1 and/or GABA(A)RAPL1 and the revealing of compounds that are linked to that protein or which inhibit the expression or activity of that protein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000366

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0583821	A	23-02-1994	EP 0583821 A1	23-02-1994
			AT 191145 T	15-04-2000
			CA 1319099 C	15-06-1993
			DE 3856401 D1	04-05-2000
			EP 0341264 A1	15-11-1989
			JP 2502635 T	23-08-1990
			JP 2845913 B2	13-01-1999
			US 5500230 A	19-03-1996
			WO 8805306 A1	28-07-1988
WO 0015222	A	23-03-2000	AU 751486 B2	15-08-2002
			AU 6143899 A	03-04-2000
			CA 2342583 A1	23-03-2000
			EP 1113796 A1	11-07-2001
			JP 2002524512 T	06-08-2002
			WO 0015222 A1	23-03-2000
			US 6326379 B1	04-12-2001
US 2002177599	A1	28-11-2002	BR 0208463 A	02-03-2004
			CA 2442329 A1	10-10-2002
			EP 1395589 A1	10-03-2004
			WO 02079203 A1	10-10-2002
			JP 2004528320 T	16-09-2004
WO 02051502	A	04-07-2002	WO 02051502 A1	04-07-2002
WO 9528926	A	02-11-1995	US 5672622 A	30-09-1997
			AT 255413 T	15-12-2003
			AU 699085 B2	19-11-1998
			AU 2266295 A	16-11-1995
			CA 2188269 A1	02-11-1995
			DE 69532238 D1	15-01-2004
			DE 69532238 T2	21-10-2004
			DK 758233 T3	22-03-2004
			EP 1380291 A1	14-01-2004
			EP 0758233 A1	19-02-1997
			ES 2211902 T3	16-07-2004
			WO 9528926 A1	02-11-1995
			PT 758233 T	30-04-2004
			US 5847010 A	08-12-1998
			JP 2001508020 T	19-06-2001
			US 6060501 A	09-05-2000
WO 0149321	A	12-07-2001	US 6177077 B1	23-01-2001
			AU 2604301 A	16-07-2001
			WO 0149321 A1	12-07-2001
			US 2003007972 A1	09-01-2003
			US 2003049256 A1	13-03-2003
			US 2003113318 A1	19-06-2003
			US 2003185826 A1	02-10-2003
			US 6419934 B1	16-07-2002
			US 6428787 B1	06-08-2002
			US 6379666 B1	30-04-2002
			US 2001004456 A1	21-06-2001
			US 2001016195 A1	23-08-2001
			US 2001026801 A1	04-10-2001
WO 0158469	A	16-08-2001	US 6531128 B1	11-03-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR2004/000366

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158469	A		US 6814966 B1	09-11-2004
			AU 3793901 A	20-08-2001
			EP 1267903 A1	02-01-2003
			JP 2003529561 T	07-10-2003
			WO 0158469 A1	16-08-2001
WO 02100859	A	19-12-2002	EP 1403270 A1	31-03-2004
			WO 02100859 A1	19-12-2002
			US 2004176365 A1	09-09-2004
EP 1403270	A	31-03-2004	EP 1403270 A1	31-03-2004
			US 2004176365 A1	09-09-2004
			WO 02100859 A1	19-12-2002
US 6083483	A	04-07-2000	DE 4230755 A1	17-03-1994
			US 5891904 A	06-04-1999
			AT 178210 T	15-04-1999
			CA 2144510 A1	31-03-1994
			WO 9406423 A1	31-03-1994
			DE 59309490 D1	06-05-1999
			DK 660711 T3	18-10-1999
			EP 0660711 A1	05-07-1995
			ES 2132254 T3	16-08-1999
			GR 3030488 T3	29-10-1999
			JP 3559282 B2	25-08-2004
			JP 8501538 T	20-02-1996
US 2002132826	A1	19-09-2002	US 6228869 B1	08-05-2001
			US 2001025047 A1	27-09-2001
			US 2001046989 A1	29-11-2001
			AT 242768 T	15-06-2003
			AU 760218 B2	08-05-2003
			AU 6968598 A	27-04-1999
			BR 9812727 A	22-08-2000
			CA 2303449 A1	15-04-1999
			CN 1138760 C	18-02-2004
			DE 69815544 D1	17-07-2003
			DE 69815544 T2	13-05-2004
			DK 1021413 T3	06-10-2003
			EP 1021413 A1	26-07-2000
			ES 2200335 T3	01-03-2004
			HU 0003880 A2	28-04-2001
			JP 2003520183 T	02-07-2003
			NO 20001755 A	31-05-2000
			NZ 503637 A	25-10-2002
			PL 339730 A1	02-01-2001
			PT 1021413 T	31-10-2003
			RU 2202546 C2	20-04-2003
			WO 9918076 A1	15-04-1999
WO 0181348	A	01-11-2001	AU 5354001 A	07-11-2001
			CA 2407445 A1	01-11-2001
			EP 1278749 A1	29-01-2003
			JP 2004507455 T	11-03-2004
			WO 0181348 A1	01-11-2001
			US 2002002178 A1	03-01-2002
WO 02098878	A	12-12-2002	BR 0207302 A	10-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000366

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02098878	A		CA 2438099 A1	12-12-2002
			EP 1383767 A1	28-01-2004
			JP 2004528391 T	16-09-2004
			WO 02098878 A1	12-12-2002
			US 2003045533 A1	06-03-2003
			US 2004242598 A1	02-12-2004

US 2002119923	A1	29-08-2002	US 2003153501 A1	14-08-2003
			AU 6814701 A	11-12-2001
			CA 2411666 A1	06-12-2001
			EP 1289540 A2	12-03-2003
			JP 2003534385 T	18-11-2003
			WO 0191783 A2	06-12-2001

WO 9853856	A	03-12-1998	CA 2234420 A1	02-12-1999
			JP 2000004885 A	11-01-2000
			US 6329566 B1	11-12-2001
			EP 1015038 A1	05-07-2000
			US 2003017479 A1	23-01-2003
			WO 9853856 A1	03-12-1998

WO 03016563	A	27-02-2003	FR 2828693 A1	21-02-2003
			CA 2457611 A1	27-02-2003
			EP 1417349 A2	12-05-2004
			WO 03016563 A2	27-02-2003
			US 2004219552 A1	04-11-2004
			US 2003064374 A1	03-04-2003

WO 03099278	A	04-12-2003	WO 03099334 A1	04-12-2003
			WO 03099278 A1	04-12-2003

WO 2004011464	A	05-02-2004	FR 2842809 A1	30-01-2004
			WO 2004011464 A2	05-02-2004

WO 03045949	A	05-06-2003	WO 03045949 A1	05-06-2003

WO 2004024085	A	25-03-2004	WO 2004024085 A2	25-03-2004
			US 2004053939 A1	18-03-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PA 01/FR2004/000366

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/437 A61K31/444 A61K31/706 A61P27/02 A61P27/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 583 821 A (GEN HOSPITAL CORP) 23 février 1994 (1994-02-23) page 2, ligne 10 - ligne 11 page 3, ligne 36 - ligne 46 page 6, ligne 34 - ligne 40 page 7, ligne 35 - ligne 36 page 7, ligne 50 - ligne 51 -----	1-6, 8-12,15, 17,18
X	WO 00/15222 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23 mars 2000 (2000-03-23)	1-4,6,8, 9
Y	page 2, ligne 29 - page 5, ligne 8 page 29, ligne 15 - ligne 25 page 33, ligne 11 - page 34, ligne 5 page 35, ligne 3 - ligne 14 exemple 5 exemples CMPDS109,133,185 -----	1-4,6,8, 9

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 septembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14.01.2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cielen, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/000366

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2002/177599 A1 (KEMP MARK IAN ET AL) 28 novembre 2002 (2002-11-28) colonne 17, alinéa 274 -----	1-4,6,8, 9
X	WO 02/051502 A (BIELEKOVA BIBIANA ; MCFARLAND HENRY F (US); MARTIN ROLAND (US); US GOV) 4 juillet 2002 (2002-07-04) page 1, ligne 7 - ligne 9 page 8, ligne 12 - ligne 18 page 9, ligne 5 - ligne 32 page 12, ligne 13 - ligne 24 page 14, ligne 14 - ligne 21 revendications 20,22,26,29 -----	1-6,8, 10-12,17
X	WO 95/28926 A (SCHERING AG ; PEREZ H DANIEL (US)) 2 novembre 1995 (1995-11-02) page 6, ligne 21 - page 7, ligne 18 page 13, ligne 1 - page 14, ligne 37 page 15, ligne 26 - ligne 32 revendication 1 -----	1-6,8, 10-12,17
Y	WO 01/49321 A (TOBINICK EDWARD L) 12 juillet 2001 (2001-07-12) page 7, alinéa 3 page 8, alinéa 4 - page 9, alinéa 2 page 10, alinéa 1 - page 13, alinéa 1 page 18, alinéa 2 - page 19, alinéa 2 page 23, alinéa 3 -----	1-6, 8-14,16, 17
Y	WO 01/58469 A (TEZEL GULGUN ;WAX MARTIN B (US)) 16 août 2001 (2001-08-16) page 4, ligne 1 - ligne 5 page 4, ligne 17 - ligne 21 page 9, ligne 19 - ligne 27 revendications 1,6,9,10 -----	1-6, 8-12,15, 16
Y	DATABASE WPI Week 200315 19 décembre 2002 (2002-12-19), Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-156939 XP002294573 AOTSUKA T. ET AL.: "PDEIV inhibitors" & WO 02/100859 A (GRELAN PHARM CO LTD) 19 décembre 2002 (2002-12-19) abrégé -----	1-6, 8-12, 15-17
E	-& EP 1 403 270 A (GRELAN PHARMACEUTICAL CO) 31 mars 2004 (2004-03-31) page 13, ligne 56 - page 14, ligne 49 revendications 14,16,17 -----	1-6, 8-12, 15-17
	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR2004/000366

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 083 483 A (SCHULZ-KNAPPE PETER ET AL) 4 juillet 2000 (2000-07-04) colonne 1, ligne 9 - ligne 15 colonne 2, ligne 24 - ligne 44	18
Y	colonne 3, ligne 44 - ligne 57 colonne 4, ligne 6 - ligne 10	1-6,8-17
A	US 2002/132826 A1 (DU XUEMEI ET AL) 19 septembre 2002 (2002-09-19) exemples 49-52,62,66 colonne 32, alinéa 303	1-4,6,8,9
A	WO 01/81348 A (BRISTOFL MYERS SQUIBB COMPANY ;MISRA RAJ N (US)) 1 novembre 2001 (2001-11-01) page 1, ligne 16 - page 2, ligne 2 page 12, ligne 8 - ligne 28	1-4,6,8,9
A	WO 02/098878 A (HESS HANS-JUERGEN ERNST ; MEMORY PHARMACEUTICALS CORP (US); LIU RUIPIN) 12 décembre 2002 (2002-12-12) page 3, ligne 21 - ligne 29 page 47, ligne 26 - page 48, ligne 4 page 48, ligne 21 - page 49, ligne 11	1,2,8,9
A	US 2002/119923 A1 (BENOWITZ LARRY I) 29 août 2002 (2002-08-29) page 1, alinéa 3 - alinéa 6 page 1, alinéa 16 page 2, alinéas 18,19,26 revendications 1,4,5,9,10,12,13	1,2,8,9
A	WO 98/53856 A (GEN HOSPITAL CORP) 3 décembre 1998 (1998-12-03) page 30, ligne 21 - page 31, ligne 26 tableau 4	
P,X	WO 03/016563 A (EXONHIT THERAPEUTICS SA ;AIT IKHLEF ALI (FR); RESINK ANNELIES (FR)) 27 février 2003 (2003-02-27) cité dans la demande	18
P,Y	page 5, ligne 13 - ligne 14 page 11, ligne 32 - page 12, ligne 3 page 12, ligne 29 - page 13, ligne 6 page 14, ligne 19 - page 20, ligne 39 page 22, ligne 1 - ligne 7 page 22, ligne 22 - ligne 25 page 23, ligne 4 - ligne 7 page 31, ligne 8 - ligne 14 page 32, ligne 14 - ligne 15	1-6,8-17

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000366

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,Y	<p>WO 03/099278 A (LINDER RUDOLF ; KOENEN RUEDIGER (DE); ALTANA PHARMA AG (DE)) 4 décembre 2003 (2003-12-04) page 1, alinéas 1,3 page 2, alinéa 6 - page 4, alinéa 1 page 18, alinéa 1 page 19, alinéa 2 revendications 1,3,7,8</p>	1-6,8-17
P,Y	<p>WO 2004/011464 A (GREENPHARMA ; JOSEPH BENOIT (FR); BERNARD PHILIPPE (FR); RABOISSON PIE) 5 février 2004 (2004-02-05) page 2, ligne 10 - ligne 24 page 3, ligne 7 - ligne 11 page 29, ligne 27 - page 30, ligne 8 page 39, ligne 22 - page 40, ligne 30 page 41, ligne 22 - ligne 26 exemple 8</p>	1-6, 8-13,17
P,A	<p>WO 03/045949 A (WARD ROBERT WILLIAM ; HAIGH DAVID (GB); LIDDLE JOHN (GB); HICKEY DE) 5 juin 2003 (2003-06-05) page 5, ligne 12 - page 6, ligne 20 page 10, ligne 12 - ligne 16</p>	1-6,8,9
T	<p>WO 2004/024085 A (ALCON MFG LTD ; KAPIN MICHAEL A (US); BINGAMAN DAVID P (US); GAMACHE D) 25 mars 2004 (2004-03-25) page 1, alinéa 3 - alinéa 6 page 3, ligne 26 - ligne 35 page 4, ligne 26 - page 6, ligne 3</p>	1,2,8,9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000366

Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est
1-6, 10-18 (entièrement), 8-9 (partiellement)

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-6 (entièrement), 8-9 (partiellement), 10-18 (entièrement)

Utilisation d'un composé inhibiteur de la PDE4 appartenant à la famille des pyrazolopyridines, de préférence l'étazolate, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies neurodégénératives oculaires.

2. revendications: 7 (entièrement), 8-9 (partiellement)

Utilisation d'un composé inhibiteur de la PDE4, caractérisée en ce que le composé est un acide nucléique anti-sens capable d'inhiber la transcription du gène de la PDE4B ou la traduction du messager correspondant, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à augmenter la survie neuronale chez les patients atteints de maladies neurodégénératives oculaires.

3. revendication: 20 (partiellement)

Méthode de sélection, identification ou caractérisation de composés actifs sur les pathologies associées à l'excitotoxicité, ou au stress neuronal, notamment sur les pathologies neurodégénératives oculaires, comprenant la mise en contact de composés tests avec la PDE4B (notamment un variant dépourvu de domaine 3' non-codant), ou avec une cellule exprimant celle-ci, et la mise en évidence des composés se liant à cette protéine ou inhibant l'expression ou l'activité de cette protéine.

4. revendications: 19 (entièrement), 20 (partiellement)

Méthode de détection d'une situation d'excitotoxicité ou de stress neuronal chez un sujet, comprenant la mesure in vitro de l'expression de AKAP1 et/ou de GABA(A)RAPL1 dans un échantillon provenant du sujet, ou la détection de la présence d'une forme mutée de l'ARN de AKAP1 et/ou de GABA(A)RAPL1 dans ledit échantillon.

Méthode de sélection, identification ou caractérisation de composés actifs sur les pathologies associées à l'excitotoxicité, ou au stress neuronal, notamment sur les pathologies neurodégénératives oculaires, comprenant la mise en contact de composés tests avec la AKAP1 et/ou GABA(A)RAPL1, ou avec une cellule exprimant celle-ci, et la mise en évidence des composés se liant à cette protéine ou inhibant l'expression ou l'activité de cette protéine.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000366

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0583821	A	23-02-1994	EP 0583821 A1	23-02-1994
			AT 191145 T	15-04-2000
			CA 1319099 C	15-06-1993
			DE 3856401 D1	04-05-2000
			EP 0341264 A1	15-11-1989
			JP 2502635 T	23-08-1990
			JP 2845913 B2	13-01-1999
			US 5500230 A	19-03-1996
			WO 8805306 A1	28-07-1988
WO 0015222	A	23-03-2000	AU 751486 B2	15-08-2002
			AU 6143899 A	03-04-2000
			CA 2342583 A1	23-03-2000
			EP 1113796 A1	11-07-2001
			JP 2002524512 T	06-08-2002
			WO 0015222 A1	23-03-2000
			US 6326379 B1	04-12-2001
US 2002177599	A1	28-11-2002	BR 0208463 A	02-03-2004
			CA 2442329 A1	10-10-2002
			EP 1395589 A1	10-03-2004
			WO 02079203 A1	10-10-2002
			JP 2004528320 T	16-09-2004
WO 02051502	A	04-07-2002	WO 02051502 A1	04-07-2002
WO 9528926	A	02-11-1995	US 5672622 A	30-09-1997
			AT 255413 T	15-12-2003
			AU 699085 B2	19-11-1998
			AU 2266295 A	16-11-1995
			CA 2188269 A1	02-11-1995
			DE 69532238 D1	15-01-2004
			DE 69532238 T2	21-10-2004
			DK 758233 T3	22-03-2004
			EP 1380291 A1	14-01-2004
			EP 0758233 A1	19-02-1997
			ES 2211902 T3	16-07-2004
			WO 9528926 A1	02-11-1995
			PT 758233 T	30-04-2004
			US 5847010 A	08-12-1998
			JP 2001508020 T	19-06-2001
			US 6060501 A	09-05-2000
WO 0149321	A	12-07-2001	US 6177077 B1	23-01-2001
			AU 2604301 A	16-07-2001
			WO 0149321 A1	12-07-2001
			US 2003007972 A1	09-01-2003
			US 2003049256 A1	13-03-2003
			US 2003113318 A1	19-06-2003
			US 2003185826 A1	02-10-2003
			US 6419934 B1	16-07-2002
			US 6428787 B1	06-08-2002
			US 6379666 B1	30-04-2002
			US 2001004456 A1	21-06-2001
			US 2001016195 A1	23-08-2001
			US 2001026801 A1	04-10-2001
WO 0158469	A	16-08-2001	US 6531128 B1	11-03-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/000366

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0158469	A		US 6814966 B1	09-11-2004
			AU 3793901 A	20-08-2001
			EP 1267903 A1	02-01-2003
			JP 2003529561 T	07-10-2003
			WO 0158469 A1	16-08-2001
WO 02100859	A	19-12-2002	EP 1403270 A1	31-03-2004
			WO 02100859 A1	19-12-2002
			US 2004176365 A1	09-09-2004
EP 1403270	A	31-03-2004	EP 1403270 A1	31-03-2004
			US 2004176365 A1	09-09-2004
			WO 02100859 A1	19-12-2002
US 6083483	A	04-07-2000	DE 4230755 A1	17-03-1994
			US 5891904 A	06-04-1999
			AT 178210 T	15-04-1999
			CA 2144510 A1	31-03-1994
			WO 9406423 A1	31-03-1994
			DE 59309490 D1	06-05-1999
			DK 660711 T3	18-10-1999
			EP 0660711 A1	05-07-1995
			ES 2132254 T3	16-08-1999
			GR 3030488 T3	29-10-1999
			JP 3559282 B2	25-08-2004
			JP 8501538 T	20-02-1996
US 2002132826	A1	19-09-2002	US 6228869 B1	08-05-2001
			US 2001025047 A1	27-09-2001
			US 2001046989 A1	29-11-2001
			AT 242768 T	15-06-2003
			AU 760218 B2	08-05-2003
			AU 6968598 A	27-04-1999
			BR 9812727 A	22-08-2000
			CA 2303449 A1	15-04-1999
			CN 1138760 C	18-02-2004
			DE 69815544 D1	17-07-2003
			DE 69815544 T2	13-05-2004
			DK 1021413 T3	06-10-2003
			EP 1021413 A1	26-07-2000
			ES 2200335 T3	01-03-2004
			HU 0003880 A2	28-04-2001
			JP 2003520183 T	02-07-2003
			NO 20001755 A	31-05-2000
			NZ 503637 A	25-10-2002
			PL 339730 A1	02-01-2001
			PT 1021413 T	31-10-2003
			RU 2202546 C2	20-04-2003
			WO 9918076 A1	15-04-1999
WO 0181348	A	01-11-2001	AU 5354001 A	07-11-2001
			CA 2407445 A1	01-11-2001
			EP 1278749 A1	29-01-2003
			JP 2004507455 T	11-03-2004
			WO 0181348 A1	01-11-2001
			US 2002002178 A1	03-01-2002
WO 02098878	A	12-12-2002	BR 0207302 A	10-02-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000366

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02098878	A		CA 2438099 A1	12-12-2002
			EP 1383767 A1	28-01-2004
			JP 2004528391 T	16-09-2004
			WO 02098878 A1	12-12-2002
			US 2003045533 A1	06-03-2003
			US 2004242598 A1	02-12-2004
US 2002119923	A1	29-08-2002	US 2003153501 A1	14-08-2003
			AU 6814701 A	11-12-2001
			CA 2411666 A1	06-12-2001
			EP 1289540 A2	12-03-2003
			JP 2003534385 T	18-11-2003
			WO 0191783 A2	06-12-2001
WO 9853856	A	03-12-1998	CA 2234420 A1	02-12-1999
			JP 2000004885 A	11-01-2000
			US 6329566 B1	11-12-2001
			EP 1015038 A1	05-07-2000
			US 2003017479 A1	23-01-2003
			WO 9853856 A1	03-12-1998
WO 03016563	A	27-02-2003	FR 2828693 A1	21-02-2003
			CA 2457611 A1	27-02-2003
			EP 1417349 A2	12-05-2004
			WO 03016563 A2	27-02-2003
			US 2004219552 A1	04-11-2004
			US 2003064374 A1	03-04-2003
WO 03099278	A	04-12-2003	WO 03099334 A1	04-12-2003
			WO 03099278 A1	04-12-2003
WO 2004011464	A	05-02-2004	FR 2842809 A1	30-01-2004
			WO 2004011464 A2	05-02-2004
WO 03045949	A	05-06-2003	WO 03045949 A1	05-06-2003
WO 2004024085	A	25-03-2004	WO 2004024085 A2	25-03-2004
			US 2004053939 A1	18-03-2004